



Антитромботическая терапия хронической ишемической болезни сердца: как обеспечить баланс риска и пользы у различных категорий больных?

Н.Б. Перепеч, ORCID: 0000-0003-4057-5813, e-mail: nikita_perepetch@mail.ru

Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

Резюме

Обзор посвящен современным рекомендациям по применению лекарственных средств, влияющих на гемостаз, в лечении больных с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Показано важное влияние негативных исходов ИБС на смертность от болезней системы кровообращения в Российской Федерации. Обсуждены результаты наиболее значимых рандомизированных клинических исследований, в которых оценивались эффективность и безопасность различных вариантов антитромботической терапии у пациентов с различными клиническими проявлениями ИБС, а также методические приемы индивидуальной оценки ишемического и геморрагического рисков. Теоретически обосновано применение антикоагулянтов в комбинации с антитромбоцитарными препаратами для снижения риска атеротромботических осложнений в фазе стабильного течения ИБС. Подробно рассмотрены результаты исследования COMPASS, в котором доказано положительное влияние добавления ривароксана в малой дозе к ацетилсалициловой кислоте на риск сердечно-сосудистых событий, кардиоваскулярной смерти и смерти от всех причин у больных хронической ИБС с сохраненным синусовым ритмом. Обсуждены способы определения оптимальной продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИБС после процедуры чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с учетом индивидуальных значений ишемического и геморрагического рисков. Представлены схемы длительной антитромботической терапии для пациентов с хронической ИБС и фибрилляцией предсердий (ФП), не подвергавшихся ЧКВ, и современные рекомендации по выбору оптимальной схемы антитромботической терапии у пациентов с ФП, подвергавшихся ЧКВ в зависимости от риска тромбоза стента и риска кровотечений. Обоснована целесообразность широкого применения в повседневной практике активной дифференцированной антитромботической терапии, что при условии адекватной оценки ишемического и геморрагического рисков создает реальную перспективу снижения смертности от ИБС и болезней системы кровообращения в целом.

Ключевые слова: хроническая ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, прогноз, антитромботическая терапия, ишемический и геморрагический риски, эффективность, безопасность, терапия

Для цитирования: Перепеч Н.Б. Антитромботическая терапия хронической ишемической болезни сердца: как обеспечить баланс риска и пользы у различных категорий больных? *Атеротромбоз*. 2020;(2):76–94. doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-76-94.

Конфликт интересов: публикация подготовлена при поддержке АО «Байер», это никак не повлияло на мнение автора.

Antithrombotic therapy for chronic ischemic heart disease: how to balance risk and benefit in different categories of patients?

Nikita B. Perepetch, ORCID: 0000-0003-4057-5813, e-mail: nikita_perepetch@mail.ru

St Petersburg University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

Abstract

The review focuses on current guidelines for the use of medications that affect hemostasis in the treatment of patients with chronic ischemic heart disease (IHD). The review shows the important impact of negative outcomes of IHD on mortality from cardiovascular system diseases in the Russian Federation. The results of the most significant randomised clinical trials, which assessed the efficacy and safety of various antithrombotic therapy options in patients with various clinical manifestations of IHD, as well as methodological methods for individual assessment of ischemic and hemorrhagic risks, were discussed. Theoretically, the use of anticoagulants in combination with antiplatelet drugs to reduce the risk of atherothrombotic complications in the phase of the stable course of the IHD is justified. The results of the COMPASS study, which proved the positive effect of low-dose addition of rivaroxaban to acetylsalicylic acid on the risk of cardiovascular events, cardiovascular death and death from all causes in patients with chronic IHD with maintained

sinus rhythm, are reviewed in detail. Discussions were held on how to determine the optimal duration of double antithrombotic therapy in patients with IHD after percutaneous coronary intervention (PCI), taking into account individual values of ischemic and hemorrhagic risks. Long-term antithrombotic therapy schemes for patients with chronic IHD and atrial fibrillation (AF) that have not been exposed to PCI are presented, as well as current recommendations on how to choose the best antithrombotic therapy scheme for patients with IHD that have been exposed to PCI depending on the risk of stent thrombosis and the risk of bleeding. It has been substantiated that active differentiated antithrombotic therapy should be widely used in everyday practice, which, provided that ischemic and hemorrhagic risks are adequately assessed, creates a real prospect of reducing mortality from IHD and circulatory system diseases in general.

Keywords: chronic ischemic heart disease, atrial fibrillation, prognosis, antithrombotic therapy, ischemic and hemorrhagic risks, efficiency, safety, therapy

For citation: Perepech N.B. Antithrombotic therapy for chronic ischemic heart disease: how to balance risk and benefit in different categories of patients? *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):76-94. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-76-94.

Conflict of interest: the article was prepared with the support of Bayer JSC, it has not affected the authors' opinion.

ВВЕДЕНИЕ

В современной России каждая вторая смерть от болезней системы кровообращения обусловлена ишемической болезнью сердца (ИБС), поэтому снижение риска развития фатальных осложнений ИБС является важнейшим условием сокращения сердечно-сосудистой смертности в целом. По данным регистра CLARIFY [1], у жителей Российской Федерации, страдающих хронической ИБС, по сравнению с пациентами, проживающими в других странах, чаще отмечается неблагоприятный семейный анамнез в виде раннего проявления сердечно-сосудистых заболеваний, чаще диагностируются артериальная гипертензия и заболевание периферических артерий (ЗПА), у большей части пациентов имеются указания на перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) и госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности. В российской популяции больных хронической ИБС в четыре раза чаще отмечается стенокардия, а чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) выполняются в два раза реже, чем в популяции больных других стран. Исходя из этого можно заключить, что житель современной России, страдающий ИБС, имеет более неблагоприятный прогноз, чем пациент с аналогичным диагнозом, живущий за пределами Российской Федерации.

Важным направлением компенсации факторов, оказывающих негативное влияние

на прогноз пациента с хронической ИБС, является активная, основанная на доказательствах фармакотерапия. Среди лекарственных препаратов, применяемых с целью предотвращения сердечно-сосудистых событий, ведущую позицию занимают средства, влияющие на систему свертывания крови. Поскольку их применение сопряжено с угрозой кровотечения, при назначении антитромботической терапии необходимо тщательно взвесить возможную выгоду и вред лекарственного воздействия, используя методические приемы, позволяющие сопоставить ишемический и геморрагический риски у конкретного пациента с учетом его индивидуальных особенностей. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) по оказанию медицинской помощи больным с хроническими коронарными синдромами 2019 г. [2] дифференцированы четыре клинические группы больных, для каждой из которых предложен оптимальный вариант антитромботической терапии.

ПАЦИЕНТЫ С СИНУСОВЫМ РИТМОМ, НЕ ПОДВЕРГАВШИЕСЯ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

Эксперты ЕОК рассматривают применение аспирина в низкой дозе как обязательное у пациентов, перенесших ИМ или реваскуляризацию (класс рекомендаций I, уровень доказанности A). При непереносимости

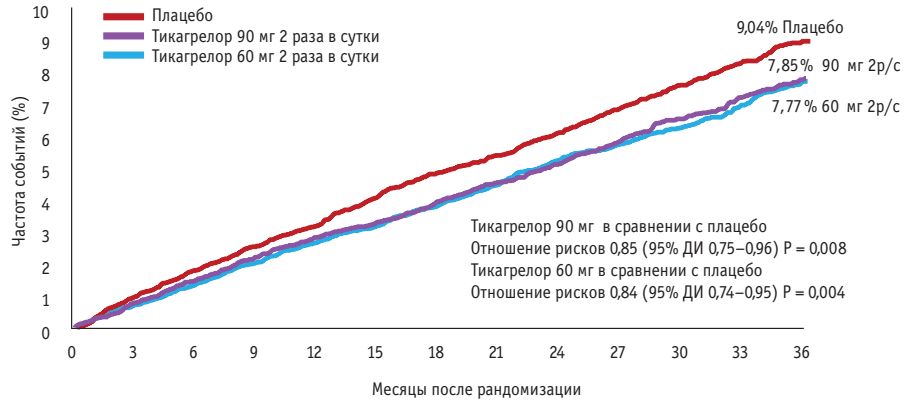
аспирина рекомендуется применение клопидогрела (класс рекомендаций I, уровень доказанности B). У пациентов, не переносящих ИМ или реваскуляризацию, но имеющих подтверждения ИБС, полученные с помощью визуализирующих методов, применение аспирина считается не обязательным, но возможным (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности C). Добавление второго антитромботического средства к аспирину для долговременной вторичной профилактики следует рассмотреть у пациентов высокого риска ишемических событий без высокого риска кровотечений (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности A), и можно рассмотреть у пациентов с умеренным риском ишемических событий без высокого геморрагического риска (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности A).

Признаком высокого ишемического риска считается многососудистое поражение коронарных артерий в сочетании с сахарным диабетом, требующее медикаментозной терапии, перенесенным ИМ, ЗПА или хронической болезнью почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 15–59 мл/мин/1,73 м². Каждый из перечисленных критериев по отдельности рассматривается как признак умеренного ишемического риска. К критериям высокого геморрагического риска относятся: предшествующее внутримозговое кровоизлияние или ишемический инсульт, другая патология в полости черепа в анамнезе, недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемия на фоне возможного желудочно-кишечного кровотечения, другая патология желудочно-кишечного тракта с повышенным риском кровотечения, печеночная недостаточность, геморрагический диатез или коагулопатия, экстремально пожилой возраст, ХБП, требующая проведения диализной терапии или СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м². В дополнение к аспирину эксперты рекомендуют назначать какой-либо из следующих

препаратов: клопидогрел, тикагрелор, прасугрел, ривароксабан.

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) в виде комбинации аспирина с блокаде P2Y₁₂-рецепторов применяется для вторичной профилактики ИБС у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), в течение 12 мес. после его развития при отсутствии высокого риска кровотечения. У пациентов с высоким ишемическим риском, хорошо переносящих ДАТТ, допускается ее продолжение и по истечении одного года после развития ИМ [3, 4]. Данное положение рекомендаций ЕОК по оказанию медицинской помощи больным ИМ с подъемом и без подъема и сегмента ST основывается на результатах крупного исследования PEGASUS-TIMI 54 [5]. В этом исследовании было показано, что у больных, перенесших ИМ за один год и более до рандомизации, применение комбинации аспирина и тикагрелора, по сравнению с применением только аспирина, обеспечивает достоверное снижение риска событий первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт): с 9,04% в группе монотерапии аспирином до 7,85% в группе комбинированной терапии с дозой тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки (ОР 0,75; 95% ДИ 0,75–0,96; p = 0,008) и до 7,77% в группе комбинированной терапии с дозой тикагрелора 60 мг два раза в сутки (ОР 0,74; 95% ДИ 0,74–0,95; p = 0,004) (рис. 1). Вместе с тем ДАТТ сопровождается значимым увеличением частоты больших и прочих кровотечений по классификации TIMI (рис. 2). Сопоставление частоты сердечно-сосудистых событий и больших кровотечений у больных сравниваемых групп позволило прийти к заключению о целесообразности применения комбинации аспирина и тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки спустя один год после развития ИМ у пациентов с высоким риском атеротромбоза и низким риском геморрагических осложнений (рис. 3). Дополнительный анализ результатов исследования PEGASUS-TIMI 54

РИСУНОК 1. Исследование PEGASUS-TIMI 54: первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) [5]
FIGURE 1. PEGASUS-TIMI 54 Survey: primary endpoint (cardiovascular death, MI, stroke) [5]



Количество пациентов, подвергающихся риску	Пациенты	Пациенты	Пациенты	Пациенты	Пациенты	Пациенты	Пациенты	Пациенты	Пациенты	Пациенты	Пациенты	Пациенты	Пациенты
	Плацебо	90 мг 2 р/с	60 мг 2 р/с	Пациенты	Пациенты	Пациенты	Пациенты	Пациенты	Пациенты	Пациенты	Пациенты	Пациенты	Пациенты
Пациенты	7067	7050	7045	6979	6973	6969	6892	6899	6892	6823	6769	6733	6681
Пациенты	6823	6827	6784	6761	6719	6557	6508	6236	5876	5157	4343	3360	2028
Пациенты	6681	6550	6270	6508	6272	5904	5157	4343	3360	2028	2038	2055	

РИСУНОК 2. Исследование PEGASUS-TIMI 54: частота кровотечений [5]
FIGURE 2. PEGASUS-TIMI 54 study: bleeding rate [5]



Частоты представлены в виде оценок по Kaplan - Meier за 3 года

показал, что комбинация тикагрелора и аспирина положительно влияла на прогноз главным образом в случаях, когда она назначалась непосредственно после завершения ДАТТ, проводившейся в течение 12 мес. по поводу ОКС, или после небольшого (до 30 сут.) перерыва. Если состояние пациента оставалось стабильным в течение года после завершения ДАТТ на фоне монотерапии аспирином, то назначение тикагрелора, т.е. возобновление ДАТТ, не приносило дополнительной пользы (рис. 4) [6].

Применение двух антитромбоцитарных препаратов с разными механизмами действия для улучшения прогноза больных с хронической ИБС, которые не переносили в ближайшем прошлом ИМ и не подвергались ЧКВ, в выполненных исследованиях не обеспечивало более надежного предотвращения атеротромботических событий по сравнению с применением только аспирина. Так, в исследовании CHARISMA [7] у пациентов с хронической ИБС терапия комбинацией клопидогрела и аспирина по сравнению с однокомпонентным лечением не приводила к улучшению прогноза, но сопровождалась увеличением числа кровотечений. Лишь у больных с документированными атеротромботическими осложнениями в анамнезе ДАТТ приносила некоторую дополнительную пользу [8]. В исследовании TRA2P-TIMI 50 [9] изучался эффект присоединения к стандартной терапии аспирином ингибитора PAR-1-рецепторов ворапаксара у пациентов с атеросклерозом периферических артерий, ИМ или ишемическим инсультом в анамнезе. Усиление антитромбоцитарной терапии приводило к уменьшению частоты событий комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульт), но не влияло на сердечно-сосудистую и общую смертность, сопровождаясь достоверным увеличением частоты кровотечений, в т.ч. внутричерепных (1,0% против 0,5%, $p < 0,001$).

Насколько оправданно применение антикоагулянтов при стабильном течении ИБС? Тромбин играет чрезвычайно важную роль в процессе внутрисосудистого тромбообразования, т.к., во-первых, способствует трансформации фибриногена в фибрин, а во-вторых, вызывает активацию тромбоцитов, т.е. воздействует на два основных механизма формирования артериального тромба. Антикоагулянты ослабляют эффекты тромбина либо путем его прямой ингибиции (ксимелагатран, дабигаатран), либо за счет подавления образования в печени витамин-К-зависимых факторов свертывания крови (антагонисты витамина К), либо вследствие селективной ингибиции Ха-фактора свертывания крови (ривароксабан, аписксабан, эдоксабан, бетриксабан). Вместе с тем очевидно, что добавление антикоагулянта к базовой антитромбоцитарной терапии неизбежно приведет к увеличению геморрагического риска. Сочетанное применение лекарственных препаратов, влияющих на клеточные и гуморальные звенья гемостаза, можно считать целесообразным только при условии значимого преобладания снижения ишемического риска по сравнению с повышением риска кровотечения.

Многочисленные рандомизированные исследования II и III фазы показали, что применение большинства антикоагулянтов в течение длительного времени с целью вторичной профилактики ИБС у пациентов, перенесших ОКС, неприемлемо в связи с тем, что их способность предотвращать сердечно-сосудистые события значительно уступает возрастанию геморрагического риска. Единственным оральным антикоагулянтом (ОАК), рекомендованным экспертами для длительного применения у больных, перенесших ОКС, является ривароксабан. Доказательства эффективности и безопасности этого препарата были получены в результате исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51 [10]. В этом исследовании ривароксабан назначался больным с ОКС в дозах 2,5 мг 2 раза в сутки и 5 мг

РИСУНОК 3. Исследование PEGASUS-TIMI 54: соотношение событий первичной конечной точки и кровотечений [5]
FIGURE 3. PEGASUS-TIMI 54 study: correlation between primary endpoint events and bleeding [5]

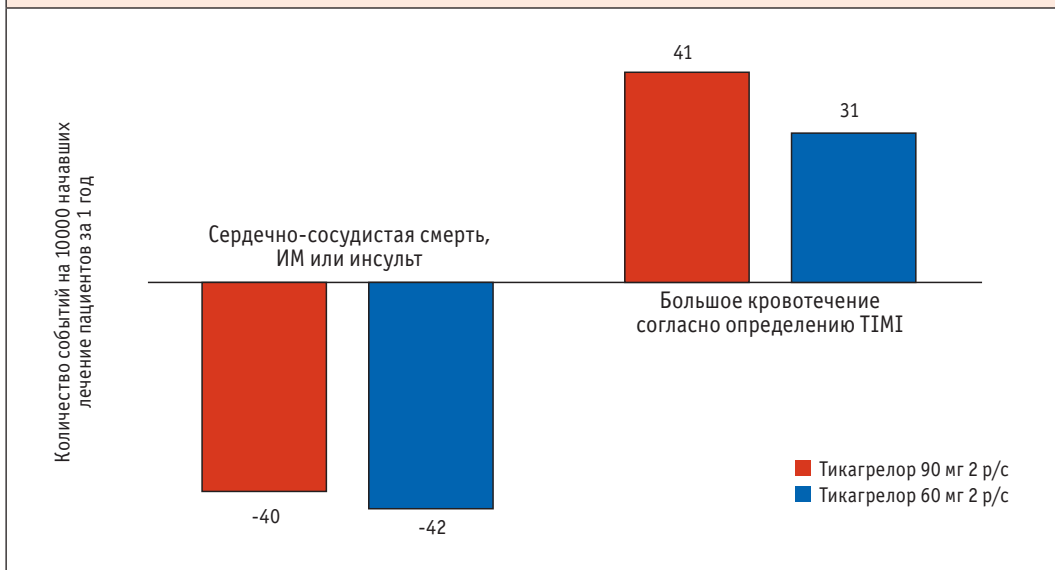
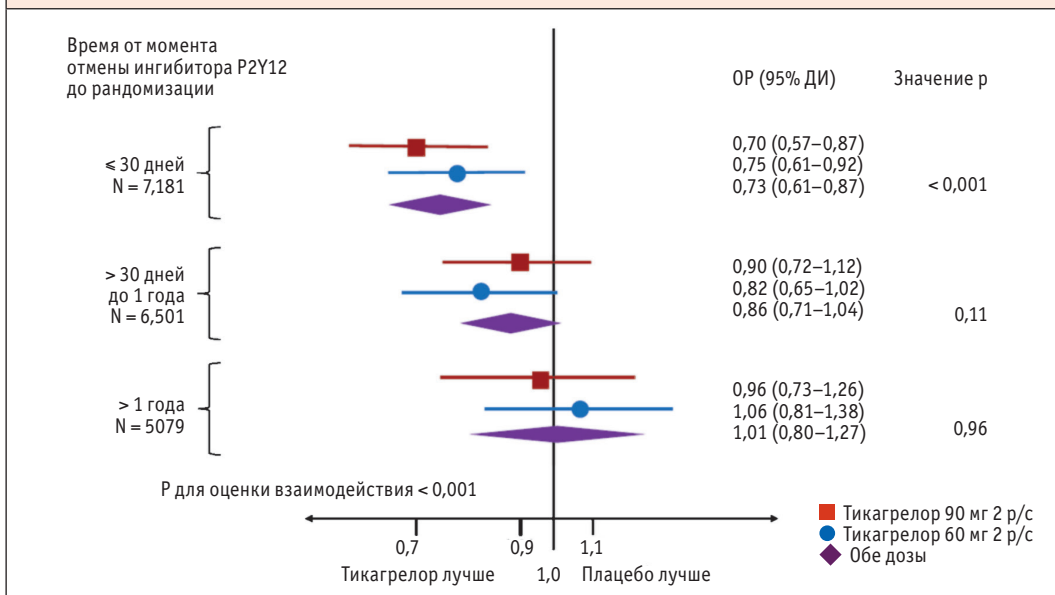


РИСУНОК 4. Субанализ результатов исследования PEGASUS-TIMI 54: влияние длительности перерыва приема тикагрелора на риск событий первичной конечной точки [6]
FIGURE 4. Subanalysis of PEGASUS-TIMI 54 survey results: effect of ticagrelor interrupt duration on the risk of primary endpoint events [6]



2 раза в сутки после завершения парентерально-го введения антикоагулянтов на фоне применения антиагрегантов (у большинства больных – ДАТТ аспирином и клопидогрелом). Средняя длительность наблюдения за больными, включенными в это исследование, составила 13 мес., т.е. основное время приема ривароксабана пришлось на стабильную фазу течения ИБС. Лечение ривароксабаном обеспечило достоверное уменьшение, по сравнению с плацебо, частоты событий первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) в целом на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,74–0,96; $p = 0,002$), ее компонентов – сердечно-сосудистой смерти ($p = 0,04$) и ИМ ($p = 0,047$), а также частоты тромбозов стента ($p = 0,016$). На фоне терапии ривароксабаном повышалась частота больших кровотечений и геморрагических инсультов. Однако по частоте фатальных внутричерепных кровотечений группы пациентов, получавших ривароксабан и плацебо, не различались. Доза ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки оказалась достаточной для достоверного, по сравнению с плацебо, снижения частоты первичной конечной точки, а также сердечно-сосудистой и общей смертности. У больных, получавших ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, частота больших кровотечений была недостоверно, но меньше, а фатальные кровотечения отмечались достоверно реже, чем в группе больных, которым препарат назначался в дозе 5 мг 2 раза в сутки. В современных рекомендациях по медицинской помощи больным ИМ [3, 4] отмечается, что лечение ривароксабаном в низкой дозе с целью снижения риска ишемических событий может продолжаться до двух лет после ИМ (класс рекомендаций Ib, уровень доказанности B).

Способность ривароксабана улучшать прогноз больных с хронической ИБС была доказана в крупном исследовании COMPASS. Цель этого исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии

ривароксабаном и аспирином или монотерапии ривароксабаном по сравнению с монотерапией аспирином для профилактики ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с хронической ИБС или ЗПА [11]. В исследование включались пациенты с достоверными диагностическими признаками ИБС, ЗПА или обоих этих заболеваний. Критериями исключения служили высокий риск кровотечения, недавно перенесенный инсульт, геморрагический либо лакунарный инсульт в анамнезе, тяжелая сердечная недостаточность, выраженное нарушение функции почек, ФП, ДАТТ и лечение антикоагулянтами. Всего в исследование было включено 27395 больных, из которых у 91% была диагностирована ИБС и у 27% – ЗПА. Пациенты случайным образом распределялись в три группы для проведения терапии либо ривароксабаном по 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с аспирином по 100 мг/сут, либо ривароксабаном по 5 мг 2 раза в сутки с плацебо, либо аспирином по 100 мг/сут с плацебо. Первичная конечная точка эффективности включала сердечно-сосудистую смерть, инсульт и ИМ. Первичной конечной точкой безопасности служили большие кровотечения по модифицированным критериям ISTH. Исследование было завершено досрочно в связи с явным преимуществом комбинированной антитромботической терапии, средняя длительность наблюдения за больными составила 23 мес.

События первичной конечной точки были зарегистрированы у 4,1% больных, рандомизированных в группу комбинированной терапии ривароксабаном и аспирином, 4,9% больных, рандомизированных в группу монотерапии ривароксабаном, и 5,4% больных, рандомизированных в группу монотерапии аспирином. По сравнению с пациентами, получавшими монотерапию аспирином, снижение риска событий первичной конечной точки у пациентов, получавших комбинированную терапию ривароксабаном и аспирином, составило 24%

(ОР 0,76; 95% ДИ 0,66–0,86; $p < 0,001$). У пациентов, получавших монотерапию ривароксабаном, снижение риска событий первичной конечной точки составило 10% и было статистически незначимым (рис. 5). В отличие от исследований, в которых изучалась эффективность ДААТ в сравнении с монотерапией аспирином у пациентов с хронической ИБС, в исследовании COMPASS применение комбинации ривароксабана и аспирина сопровождалось значимым снижением частоты смерти по любой причине (ОР 0,82; 95% ДИ 0,71–0,96; $p = 0,01$) и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,78; 95% ДИ 0,64–0,96; $p = 0,02$) (рис. 6).

В группе комбинированной терапии ривароксабаном и аспирином большие кровотечения отмечались чаще, чем в группе монотерапии аспирином, соответственно, у 3,1 и 1,9% больных (ОР 1,70; 95% ДИ 1,40–2,05; $p < 0,001$). Эта разница в основном была обусловлена желудочно-кишечными кровотечениями. Значимых различий между группами комбинированной терапии и монотерапии аспирином по частоте кровотечений со смертельным исходом, внутричерепных кровотечений и кровотечений в критические органы, сопровождавшихся клиническими проявлениями, не было. У пациентов, получавших монотерапию ривароксабаном, большие кровотечения также регистрировались чаще, чем у пациентов, получавших монотерапию аспирином: 2,8% и 1,9% (ОР 1,51; 95% ДИ 1,25–1,84; $p < 0,001$). При статистически достоверной разнице по риску больших кровотечений их абсолютная частота во всех сравниваемых группах была невысокой. И эта разница оказалась существенно меньше разницы по частоте предотвращенных сердечно-сосудистых событий. Показатель «чистой клинической выгоды», учитывающий частоту таких событий, как сердечно-сосудистая смерть, инсульт, ИМ, смертельные кровотечения, кровотечения в критические органы, сопровождавшиеся клиническими проявлениями, в группе комбинированной

терапии ривароксабаном и аспирином был достоверно лучше, чем в группе монотерапии аспирином (ОР 0,80; 95% ДИ 0,70–0,91; $p < 0,001$) (рис. 7). Группы монотерапии ривароксабаном и монотерапии аспирином по величине этого показателя не различались.

Результаты оценки эффективности и безопасности комбинированной терапии ривароксабаном и аспирином у пациентов с ИБС соответствовали результатам, которые были получены при анализе всей совокупности больных, включенных в исследование COMPASS [12]. По сравнению с группой монотерапии аспирином снижение риска событий первичной конечной точки в группе комбинированной терапии составило 26% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,65–0,86; $p < 0,0001$). В группе монотерапии ривароксабаном снижение риска событий первичной конечной точки по сравнению с группой монотерапии аспирином составило 11%, что не было статистически значимым. Риск смерти от любых причин в группе больных, получавших комбинированную терапию, оказался на 23% меньше, чем в группе больных, получавших монотерапию аспирином (ОР 0,27; 95% ДИ 0,65–0,90; $p < 0,0012$). В группах больных, получавших монотерапию ривароксабаном и монотерапию аспирином, смертность от любых причин была одинаковой. Большие кровотечения были зарегистрированы у 3% больных, получавших комбинированную терапию, и 2% больных, получавших монотерапию аспирином (ОР 1,66; 95% ДИ 1,37–2,03; $p < 0,0001$). У пациентов, получавших комбинированное лечение ривароксабаном и аспирином, наиболее часто диагностировались желудочно-кишечные кровотечения. Достоверной разницы по частоте внутричерепных и фатальных кровотечений между группами больных, получавших комбинированную терапию и монотерапию аспирином, не было. В группе больных, получавших монотерапию ривароксабаном, частота больших и внутричерепных кровотечений была больше,

РИСУНОК 5. Исследование COMPASS: риск больших сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) у пациентов с хронической ИБС/ЗПА [11]
FIGURE 5. COMPASS study: risk of major cardiovascular events (IM, stroke, cardiovascular death) in patients with chronic IHD/PAD [11]

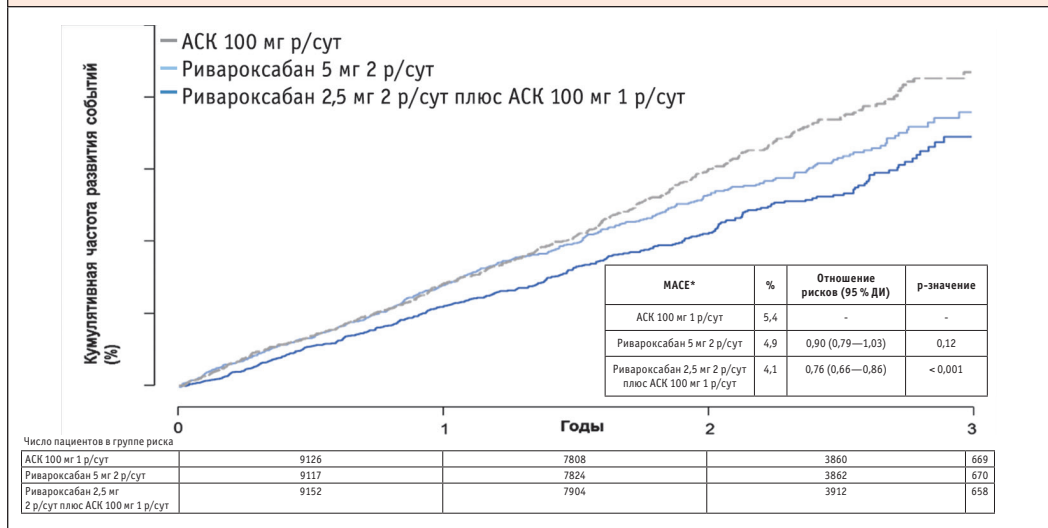
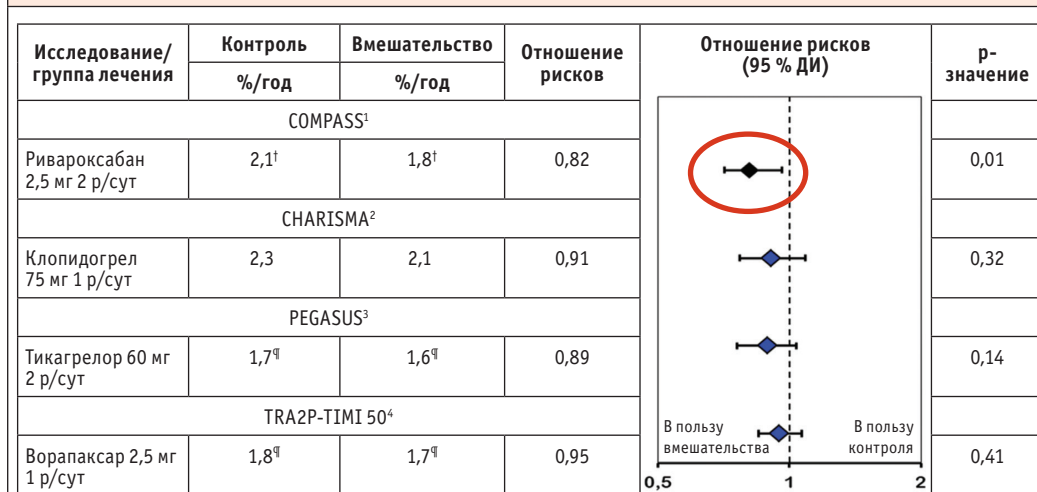


РИСУНОК 6. Исследование COMPASS: влияние анти тромботической терапии на риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов с хронической ИБС/ЗПА [5, 8, 9, 11]
FIGURE 6. COMPASS study: impact of antithrombotic therapy on the risk of cardiovascular death in patients with chronic IHD/PAD [5, 8, 9, 11]



[†]Расчетные данные, основанные на общем % для среднего периода наблюдения длительностью 23 мес.; номинально статистически значимое р-значение, поскольку исследование было прекращено досрочно примерно за 1 г до запланированного срока в связи с регистрацией преобладающей эффективности; пороговое р-значение для официального подтверждения статистической значимости = 0,0025
[‡]Расчетные данные, основанные на общем % для медианы периода наблюдения в 28 мес.; [‡]Расчетные данные, основанные на 3-летней частоте развития событий, оцененной по Каплану – Мейеру; только данные для тикагрелора в режиме 60 мг 2 раза в сутки, показанном для пациентов с высоким риском атеротромбоза

РИСУНОК 7. Исследование COMPASS: частота кровотечений и общая клиническая выгода у пациентов, получавших АСК и комбинацию АСК с ривароксабаном [11, 13]**FIGURE 7. COMPASS study: bleeding rate and overall clinical benefit in patients receiving ASA and a combination of ASA and rivaroxaban [11, 13]**

Нескорректированная частота для среднего периода наблюдения длительностью 23 мес.	АСК n (%)	Рива 2,5 мг 2 р/сут плюс АСК (%)	Отношение рисков (95% ДИ)	p-значение
Первичная конечная точка безопасности: Большие кровотечения	170 (1,9)	288 (3,1)	1,70 (1,40–2,05)	< 0,001
Фатальные кровотечения	10 (0,1)	15 (0,2)	1,49 (0,67–3,33)	0,32
Нефатальное симптомное ВЧК	21 (0,2)	19 (0,2)	1,10 (0,59–2,04)	0,77
Не связанное с ВЧК нефатальное симптомное кровотечение в критический орган	29 (0,3)	42 (0,5)	1,43 (0,89–2,29)	0,14
Другие большие кровотечения, приведшие к госпитализации	112 (1,2)	210 (2,3)	1,88 (1,49–2,36)	< 0,001
Чистая клиническая выгода (частота смертельных исходов по причине ССЗ, инсульта, ИМ, фатальных кровотечений или клинически выраженных кровотечений в критические органы)	534 (5,9)	431 (4,7)	0,80 (0,70–0,91)	< 0,001
Общая смертность*	378 (4,1)	313 (3,4)	0,82 (0,71–0,96)	0,01

РИСУНОК 8. Исследование COMPASS: поэтапный анализ показателей эффективности и безопасности терапии у больных хронической ИБС [12]**FIGURE 8. COMPASS study: step-by-step analysis of therapy efficacy and safety indicators in patients with chronic IHD [12]**

	Ривароксабан 2,5 мг 2р/д + АСК n/N (%)	АСК n/N (%)	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)
СС события*				
<1 года	176/8313	(2) 221/8261 (3)		0,79 (0,65–0,96)
1-<2 лет	113/7228	(2) 169/7125 (2)		0,66 (0,52–0,83)
>2 лет	58/3655	(2) 70/3621 (2)		0,82 (0,58–1,16)
Большие кровотечения				
<1 года	163/8313	(2) 70/8261 (1)		2,32 (1,75–3,07)
1-<2 лет	70/7189	(1) 59/7183 (1)		1,19 (0,84–1,68)
>2 лет	30/3626	(1) 30/3628 (1)		1,05 (0,63–1,75)
«Чистая клиническая выгода»				
<1 года	207/8313	(2) 237/8261 (3)		0,87 (0,72–1,04)
1-<2 лет	124/7201	(2) 182/7112 (3)		0,67 (0,53–0,84)
>2 лет	61/3637	(2) 75/3604 (2)		0,80 (0,57–1,12)
Смертность				
<1 года	117/8313	(1) 145/8261 (2)		0,80 (0,63–1,02)
1-<2 лет	93/7323	(1) 120/7242 (2)		0,77 (0,59–1,01)
>2 лет	52/3743	(1) 74/3762 (2)		0,70 (0,49–1,00)

В группе комбинированной терапии снижение риска сердечно-сосудистых событий сохраняется длительное время, а повышение риска кровотечений отмечается только в первый год лечения.

чем у больных, получавших монотерапию аспирином (ОР 1,51; 95% ДИ 1,23–1,84; $p < 0,0001$).

Результаты post-hoc-этапного анализа показали, что на фоне применения комбинации ривароксабана и аспирина по сравнению с применением только аспирина риск кровотечений значимо возрастает в течение первого года терапии, а затем – на втором году и спустя два года после начала терапии – снижается, и разница между группами становится незначительной. В то же время снижение риска событий первичной конечной точки остается неизменным на всех временных интервалах лечения, т.е. профилактический эффект комбинированной терапии в ходе ее проведения не ослабевает. Показатель «чистой клинической выгоды» в группе пациентов, получавших ривароксабан и аспирин, был достоверно лучше, чем в группе пациентов, получавших монотерапию аспирином (ОР 0,78; 95% ДИ 0,69–0,90; $p < 0,0003$) (рис. 8). Снижение частоты возникновения событий первичной конечной точки было выражено в одинаковой степени как у больных, ранее перенесших ИМ, так и у больных без ИМ в анамнезе. Степень снижения риска событий первичной конечной точки не зависела от давности предшествующего началу комбинированной терапии ИМ, т.е. промежутка времени между прекращением стандартной ДАТТ и началом лечения комбинацией ривароксабана и аспирина, что выгодно отличает ривароксабан от тикагрелора, назначаемого в дополнение к аспирину после перерыва в проведении ДАТТ (рис. 9).

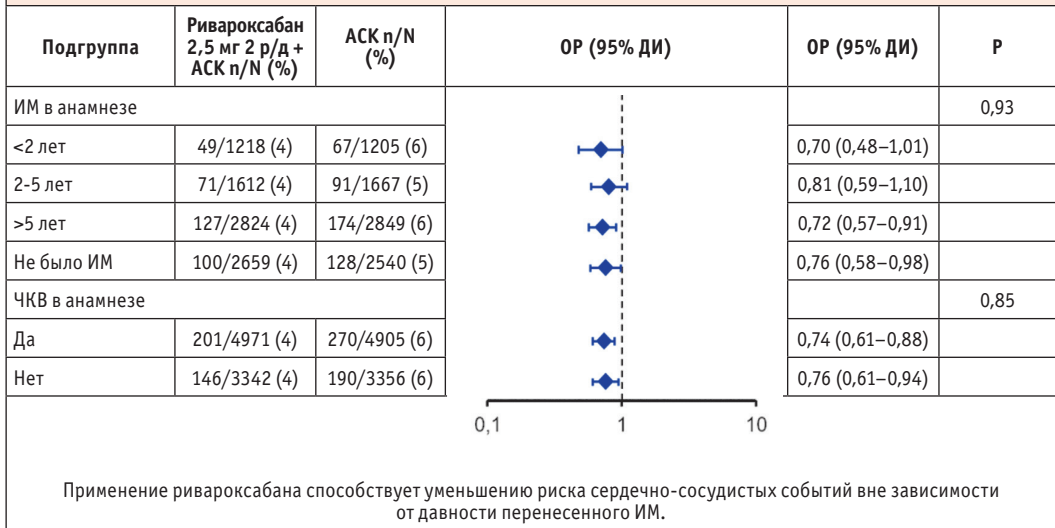
Таким образом, по соотношению эффективности и безопасности сочетание аспирина в дозе 100 мг/сут с ривароксабаном в дозе 2,5 мг два раза в сутки является оптимальным вариантом комбинированной антитромботической терапии для пациентов с хронической ИБС, синусовым ритмом и высоким ишемическим риском при отсутствии высокого риска кровотечений, в т.ч. и для больных с постинфарктным кардиосклерозом, вне зависимости от давности

перенесенного ИМ. Применение комбинации аспирина в дозе 100 мг/сут и тикагрелора в дозе 60 мг два раза в сутки при условии ее хорошей переносимости обосновано для больных, перенесших ОКС, как продолжение ДАТТ, проводившейся в течение 12 мес. после его развития.

ПАЦИЕНТЫ С СИНУСОВЫМ РИТМОМ, ПОДВЕРГАВШИЕСЯ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

Согласно действующим рекомендациям ЕОК [2, 3, 4, 14, 15], после ЧКВ, независимо от типа стента, показано проведение ДАТТ в течение 6 мес., если вмешательство выполнено в плановом порядке или в течение 12 мес., если ЧКВ выполнено в связи с ОКС (класс рекомендаций I, уровень доказанности А). Сокращение продолжительности лечения до 3 и даже 1 мес. следует рассмотреть при наличии риска или возникновении жизнеугрожающего кровотечения. У пациентов, хорошо переносящих ДАТТ, без геморрагических осложнений и с низким риском кровотечений, но высоким тромботическим риском может быть рассмотрено увеличение продолжительности ДАТТ на срок до 30 мес. (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности А).

Для выявления пациентов с высоким риском кровотечения рекомендуется использовать шкалу PRECISION-DAPT, в которой в качестве предикторов геморрагических осложнений рассматриваются уровень гемоглобина, количество лейкоцитов, возраст пациента, клиренс креатинина и наличие кровотечений в анамнезе [15, 16]. Признаки повышенного риска кровотечения оцениваются в баллах. При сумме баллов > 25 рекомендуется проводить ДАТТ по сокращенной программе. Для выявления пациентов, которые нуждаются в продолжении ДАТТ после завершения стандартного срока лечения, может применяться шкала DAPT, разработанная на основании ретроспективного анализа результатов одноименного исследования, в котором

РИСУНОК 9. Исследование COMPASS: влияние ривароксабана в добавление к АСК на риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ в анамнезе**FIGURE 9. COMPASS study: effect of rivaroxaban combined with ASA on the risk of cardiovascular events in patients with MI in the medical history****РИСУНОК 10. Шкалы оценки риска для принятия решения о продолжительности ДАТТ у пациентов, подвергшихся ЧКВ****FIGURE 10. Risk assessment scales for deciding on the duration of DAPT in patients exposed to PCI**

	PRECISE-DAPT*	DAPT
Время применения	На момент коронарного стентирования	Через 12 мес. от беспрецедентной ДАТТ
Оцениваемые стратегии длительности ДАТТ	Краткосрочная ДАТТ (3–6 мес.) против стандартной/длительной ДАТТ (12–24 мес.)	Стандартная ДАТТ (12 мес.) против длительной ДАТТ (30 мес.)
Подсчет баллов**	Гемоглобин ≥ 11 11-5 11 10-5 ≤ 10 Лейкоциты ≤ 5 8 10 12 14 16 18 ≥ 20 Возраст ≤ 50 60 70 80 ≥ 90 КлКр ≤ 100 80 60 40 20 0 Предшествующее кровотечение <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/> ДА Баллы 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30	Возраст ≥ 75 -2 б. От 65 до 75 -1 б. <65 0 б. Курение +1 б. Сахарный диабет +1 б. Инфаркт миокарда при представлении +1 б. Предшеств.ЧКВ или ИМ +1 б. Паклитаксел-высвобождающий стент +1 б. Диаметр стента < 3 мм +1 б. ХСН или ФВ ЛЖ <30% +2 б. Стент из венозного трансплантата +2 б.
Диапазон баллов	От 0 до 100 баллов	От -2 до 10 баллов
Предлагаемый вариант решения	Сумма баллов ≥ 25 – Краткосрочная ДАТТ Сумма баллов <25 – Стандарт/Длит. ДАТТ	Сумма баллов ≥ 2 – Длительная ДАТТ Сумма баллов <2 – Стандартная ДАТТ
Калькулятор	www.precisedaptscore.com	www.daptsstudy.org

изучалась возможность продления приема ингибиторов $P2Y_{12}$ -рецепторов в дополнение к аспирину на срок от 12 до 30 мес. у пациентов, подвергавшихся ЧКВ [17, 18]. Шкала включает ряд признаков, балльная оценка которых позволяет одновременно оценить риск и тромбоза, и кровотечения. При сумме баллов > 2 рекомендуется продленная ДАТТ (рис. 10).

ПАЦИЕНТЫ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, НЕ ПОДВЕРГАВШИЕСЯ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

В рекомендациях ЕОК [2, 19] основные принципы длительного лечения антикоагулянтами пациентов с ФП изложены следующим образом. При отсутствии противопоказаний длительное лечение ОАК рекомендуется при количестве баллов по шкале $CHA_2DS_2-VASc > 2$ для мужчин и > 3 для женщин (класс рекомендаций I, уровень доказанности А). Если количество баллов составляет 2 для мужчин и 1 для женщин, назначение ОАК должно быть рассмотрено (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности В). Предпочтительно применение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК): дабигатрана, ривароксабана, апиксабана, эдоксабана. Если назначаются антагонисты витамина К, их доза должна подбираться таким образом, чтобы достигалось целевое значение международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–2,5 и время терапевтического диапазона (т.е. доля проб крови, в которых МНО соответствует целевому значению) составляло не менее 70%. При наличии показаний к применению ОАК повышенный геморрагический риск (3 и более балла по шкале HAS-BLED) не является основанием для отказа от антикоагулянтной терапии, т.к. у пациентов с ФП вероятность развития ишемического инсульта превосходит вероятность кровотечения. Перед назначением ОАК и в ходе антикоагулянтной терапии необходимо тщательно

контролировать факторы риска кровотечения, обращая особое внимание на модифицируемые и потенциально модифицируемые факторы, которые за счет целенаправленного воздействия могут быть устранены или ослаблены (рис. 11).

Для профилактики тромбозомболических осложнений при ФП дабигатран рекомендуется назначать в дозе 150 мг 2 раза в сутки. Основаниями для снижения дозы до 110 мг 2 раза в сутки являются: высокий риск кровотечения (количество баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3), желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, умеренно выраженная почечная недостаточность с клиренсом креатинина (КК) от 30 до 50 мл/мин, одновременное применение сильных ингибиторов Р-гликопротеина (амиодарон, верапамил и др.) и возраст > 75 лет. Пациентам с тяжелым нарушением функции почек (КК < 30 мл/мин) дабигатран противопоказан. Ривароксабан назначается в дозе 20 мг один раз в сутки. Применение дозы 15 мг один раз в сутки рекомендуется пациентам с нарушением функции почек и снижении КК до значений от 15 до 49 мл/мин.

При КК < 15 мл/мин препарат противопоказан. Рекомендуемая доза апиксабана 5 мг 2 раза в сутки. Назначать препарат в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки следует при наличии любых двух факторов риска из следующих трех: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг, уровень креатинина плазмы > 133 мкмоль/л. При КК менее 15 мл/мин апиксабан противопоказан. Эдоксабан применяется в дозе 60 мг один раз в сутки. Снижение дозы до 30 мг один раз в сутки рекомендуется пациентам с нарушением функции почек и КК от 15 до 49 мл/мин. При КК менее 15 мл/мин эдоксабан противопоказан. Все ингибиторы Ха-фактора следует применять с осторожностью при одновременном назначении сильных ингибиторов CYP3A4 и Р-гликопротеина (кетоконазол, ритонавир, дифенин, карбамазепин, кларитромицин, эритромицин).

РИСУНОК 11. Факторы риска кровотечений у пациентов, получающих антикоагулянтную и антитромбоцитарную терапию [19]**FIGURE 11. Bleeding risk factors in patients receiving anticoagulant and antithrombotic therapy [19]****Модифицируемые факторы риска кровотечения**

- Артериальная гипертензия САД > 160 мм рт. ст.
- Совместное применение антиагрегантов, НПВП
- Злоупотребление алкоголем
- Неприверженность лечению ОАК
- Опасные увлечения/хобби
- Терапия «моста» с гепарином
- МНО 2,0-3,0 и время пребывания в терапевтическом диапазоне > 70% у пациентов, получающих АВК
- Применение ОАК

Потенциально модифицируемые факторы риска кровотечения

- «Хрупкость» ± повышенный риск падения
- Анемия
- Сниженное количество тромбоцитов или нарушение их функции
- Нарушение функции почек (КК < 60 мл/мин)
- Организация контроля применения АВК

Немодифицируемые факторы риска кровотечения

- Возраст > 65 лет
- Большое кровотечение в анамнезе
- Заместительная почечная терапия (диализ или трансплантированная почка)
- Инсульт в анамнезе
- Цирроз печени
- Рак
- Генетические факторы
- Сахарный диабет
- Когнитивные нарушения/деменция

Биомаркеры, связанные с высоким риском кровотечения

- Фактор дифференцировки роста-15
- Цистатин С /СКД-ЕПІ
- Высокочувствительный тропонин
- Фактор фон Виллебранда + другие маркеры свертывания крови

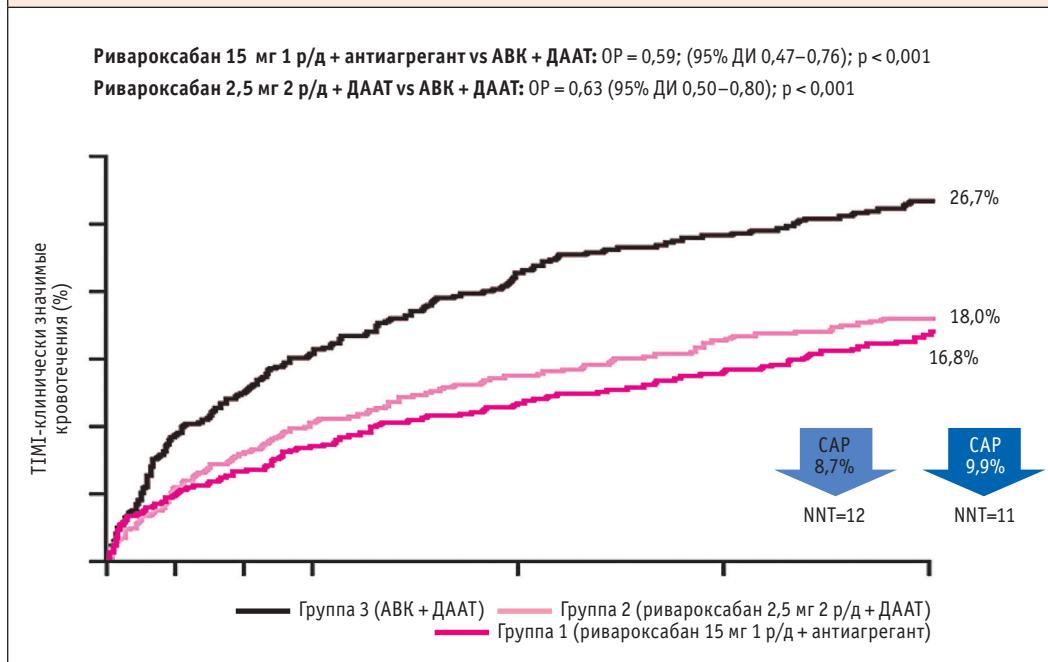
ПАЦИЕНТЫ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПОДВЕРГАВШИЕСЯ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений и тромбоза стента пациенты с ФП после ЧКВ нуждаются и в терапии ОАК, и в ДАТТ. Однако тройная антитромботическая терапия (ТАТТ), по сравнению с терапией двумя препаратами, влияющими на гемостаз, значительно повышает риск кровотечения [20–22]. В связи с этим в предпоследней (2016 г.) редакции рекомендаций ЕОК по оказанию медицинской помощи больным с ФП 2016 г. было указано, что при высоком риске кровотечения ТАТТ должна проводиться в течение 1 мес. после ЧКВ. Увеличение продолжительности ТАТТ до 6 мес. рассматривалось как возможное в случаях, когда риск ишемии или тромбоза стента преобладает над риском кровотечения. После завершения ТАТТ рекомендовалось отменить один из антиагрегантов (предпочтительно аспирин),

а спустя 12 мес. после ЧКВ перейти к монотерапии ОАК [23]. Между тем, по данным рандомизированного контролируемого исследования WOEST [24] и ряда регистров [20, 25, 26], лечение больных с ФП непосредственно после ЧКВ комбинацией варфарина и клопидогрела по сравнению с ТАТТ не только ассоциируется с меньшим риском кровотечения, но и не сопровождается повышением риска сердечно-сосудистых, в т.ч. ишемических, событий. Сравнительной оценке результатов ТАТТ, включавших варфарин и два антиагреганта, и двухкомпонентной антитромботической терапии, состоящей из ОАК и антиагреганта, у пациентов с ФП, подвергшихся ЧКВ, были посвящены три исследования: PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI и AUGUSTUS.

В открытое рандомизированное исследование PIONEER AF-PCI [27] включались пациенты с «неклапанной» ФП после ЧКВ с имплантацией стента. Пациентов рандомизировали в три группы, различающиеся по составу антитромботической терапии: больным 1-й группы

РИСУНОК 12. Исследование PIONEER AF-PCI: частота больших и клинически значимых кровотечений [27]
FIGURE 12. PIONEER AF-PCI study: frequency of large and clinically significant bleedings [27]



назначался ривароксабан 15 мг один раз в сутки плюс ингибитор P2Y₁₂-рецепторов в течение 12 мес.; больным 2-й группа – ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки плюс ДААТ в течение 1, 6 или 12 мес., затем – ривароксабан 15 мг один раз в сутки плюс аспирин; больным 3-й группы – варфарин в индивидуально подобранной дозе один раз в сутки плюс ДААТ в течение 1, 6 или 12 мес., затем – варфарин плюс аспирин. Наблюдение за включенными в исследование пациентами продолжалось 12 мес. Частота клинически значимых кровотечений у пациентов 1-й и 2-й групп была значительно ниже, чем у пациентов 3-й группы (рис. 12). Исследование не планировалось с целью сравнения эффективности трех вариантов анти тромботической терапии, тем не менее частота сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) у пациентов трех

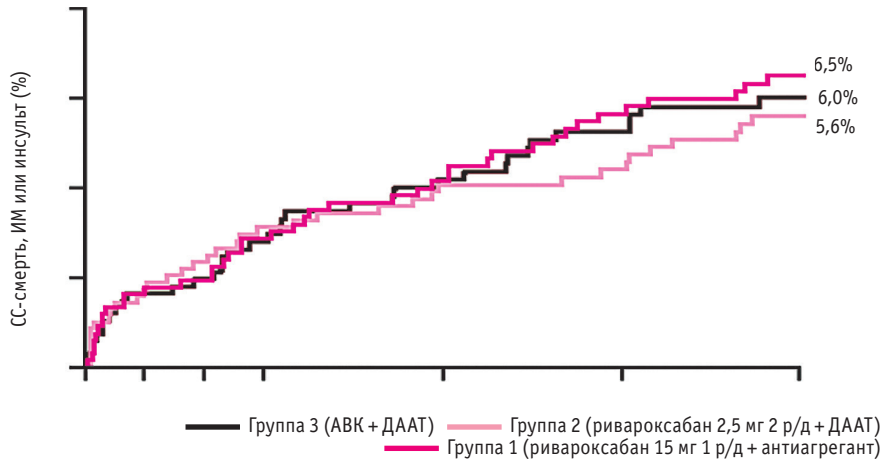
сравниваемых групп была подсчитана и оказалась одинаковой (рис. 13).

Открытое рандомизированное исследование RE-DUAL PCI [28] было выполнено на аналогичной клинической категории больных. Включенные в исследование пациенты были разделены на три группы: больным 1-й группы назначался дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки плюс ингибитор P2Y₁₂-рецепторов; больным 2-й группы – дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки плюс ингибитор P2Y₁₂-рецепторов; больным 3-й группы – варфарин плюс ДААТ в течение 1 или 3 мес., затем варфарин плюс ингибитор P2Y₁₂-рецепторов. Средняя продолжительность наблюдения составляла 14 мес. Частота больших и небольших, но клинически значимых кровотечений у пациентов 3-й группы была достоверно выше, чем у пациентов 1-й и 2-й групп. У пациентов, получавших комбинацию дабигатрана

РИСУНОК 13. Исследование PIONEER AF-PCI: частота сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) [27]**FIGURE 13. PIONEER AF-PCI study: frequency of cardiovascular events (cardiovascular death, MI or stroke) [27]**

Ривароксабан 15 мг 1 р/д + антиагрегант vs АВК + ДААТ: ОР = 1,08; (95% ДИ 0,69–1,68); p = 0,750

Ривароксабан 2,5 мг 2 р/день + ДААТ vs АВК + ДААТ: ОР = 0,93 (95% ДИ 0,59–1,48); p = 0,765



с ингибитором P2Y₁₂-рецепторов, лечение было не менее эффективным, чем у больных, получавших ТАТТ: частота комбинированной конечной точки (тромбоэмболические осложнения, незапланированная реваскуляризация, летальный исход) не различалась. Близкие результаты были получены в открытом рандомизированном исследовании AUGUSTUS [29]. Пациенты с неклапанной ФП после ОКС или ЧКВ в начале рандомизировались в две группы: к приему апиксабана 5 мг или 2,5 мг 2 раза в сутки либо к приему варфарина на фоне применения ингибитора P2Y₁₂-рецепторов. Затем проводилась вторая рандомизация, после которой пациентам каждой группы в дополнение к проводимому лечению назначался аспирин или плацебо. Наблюдение за больными продолжалось 6 мес. Максимальная частота кровотечений отмечалась в группе пациентов, получавших ТАТТ (варфарин плюс ингибитор P2Y₁₂-рецепторов и аспирин), минимальная – в группе пациентов,

получавших двухкомпонентную анти тромботическую терапию (апиксабан плюс ингибитор P2Y₁₂-рецепторов и плацебо). Частота госпитализаций и летальных исходов у пациентов сравниваемых групп была одинаковой.

Метаанализ рандомизированных исследований III фазы подтвердил, что у пациентов с ФП, подвергавшихся ЧКВ, двухкомпонентная анти тромботическая терапия по сравнению с ТАТТ сопровождается снижением суммарного риска больших и малых кровотечений (в среднем на 47%) и не приводит к увеличению показателей неблагоприятных исходов (общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, частота тромбоза стента, частота инсульта) [30]. В связи с этим в рекомендациях ЕОК по ДАТТ 2017 г. [15] и по реваскуляризации миокарда 2018 г. [14] допускается назначение двухкомпонентной анти тромботической терапии сразу после ЧКВ (без периода ТАТТ) пациентам с ФП при очень высоком геморрагическом риске

(класс рекомендаций IIa, уровень доказанности A). В рекомендациях по ДАТТ в качестве возможного компонента ОАК в режиме двухкомпонентной антитромботической терапии указан только клопидогрел, а в рекомендациях по реваскуляризации – клопидогрел и аспирин.

В рекомендациях ЕОК по оказанию медицинской помощи больным с ФП 2020 г. [19] рекомендуемая продолжительность ТАТТ после ЧКВ у пациентов с хронической ИБС и преобладанием риска тромбоза стента над риском кровотечения ограничена 1 мес., а продолжительность двухкомпонентной антитромботической терапии (ОАК + ингибитор P2Y₁₂-рецепторов) – 6 мес. Раннее (менее 1 нед. после ЧКВ) прекращение терапии аспирином и переход на двухкомпонентную антитромботическую терапию рекомендуется для пациентов с низким риском тромбоза стента или в случаях, когда риск кровотечения преобладает над риском тромбоза стента. В случаях когда геморрагический риск превосходит риск тромбоза стента или ишемический риск, на время сочетанного применения ОАК с антиагрегантами (как в режиме ДАТТ, так и в режиме монотерапии) рекомендуется рассмотреть снижение дозы ривароксабана до 15 мг

1 раз в сутки и дабигатрана до 110 мг 2 раза в сутки (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B) [2, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИБС характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом даже в фазе стабильного течения, чем отчасти и обусловлено появление нового термина «хронические коронарные синдромы». Эффективность и безопасность рекомендуемых схем применения антитромботических средств и антикоагулянтов у пациентов с различными вариантами хронической ИБС подтверждены результатами крупных рандомизированных клинических исследований. Широкое применение в повседневной практике активной антитромботической терапии при условии адекватной оценки ишемического и геморрагического рисков создает реальную перспективу снижения смертности от ИБС и болезней системы кровообращения в целом.

Поступила / Received 27.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 11.11.2020

Принята в печать / Accepted 16.11.2020

PP-XAR-RU-0646-1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Шальнова С.А., Оганов Р.Г. Пятилетняя динамика основных клинических симптомов у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией в России по сравнению с другими странами (регистр CLARIFY). *Кардиология*. 2017;57(1):17–22. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28298453>.
Shalnova S.A., Oganov R.G. Five year dynamics of main clinical symptoms in patients with ischemic heart disease in russia in comparison with other countries (the clarify registry). *Kardiologiia*. 2017;57(1):17–22. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28298453>.
2. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Bretano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coro-

nary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.

3. Collet J.-Ph., Thiele H., Barbato E., Barthelémy O., Bauersachs O., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020:ehaa575. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
4. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of

- acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2017;39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
5. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., Sterg Ph.B., Storey F.M., Jensen E.C. et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791–1800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
 6. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., Sterg Ph.B., Storey F.M., Jensen E.C. et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time prior from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1133–1142. doi: 10.1093/eurheartj/ehv531.
 7. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W., Berger B.P., Black R.H., Boden W.E. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1706–1717. doi: 10.1056/NEJMoa060989.
 8. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W., Berger B.P., Black R.H., Boden W.E. et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1982–1988. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.025.
 9. Morrow D.A., Braunwald E., Bonaca M.P., Ameriso S.F., Dalby A.J., Fish M.P. et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1404–1413. doi: 10.1056/NEJMoa1200933.
 10. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., Wiviott S.D., Bassand J-P., Bhatt D.L. et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(1):9–19. doi: 10.1056/NEJMoa1112277.
 11. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
 12. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., Dagenais G., Dyal L., Lanus F. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):205–218. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
 13. Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J., Brunns N.C., Lanus V., Yuan F. et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol*. 2017;33(8):1027–1035. doi: 10.1016/j.cjca.2017.06.001.
 14. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACT Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2018;40(2):87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
 15. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J-Ph., Costa F., Jeppsson A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2017;39(3):213–260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
 16. Costa F., Van Klaveren D., James S., Heg D., Raber L., Feres F. et al. Derivation and validation of predicting bleeding complication in patients undergoing and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389(10073):1025–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5.
 17. Yeh R.W., Secemsky E.A., Kereiakes D.J., Normand S-L.T., Gershlick A.H., Cohen D.J. et al. DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2016;315(16):1735–1749. doi: 10.1001/jama.2016.3775.
 18. Kereiakes D.J., Yeh R.W., Massaro J.M., Cutlip D.E., Steg P.G., Wiviott S.D. et al. DAPT score utility for risk prediction in patients with or without previous myocardial infarction. *JACC*. 2016;67(21):2492–2502. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.485.
 19. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blondstron-Linkvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;ehaa612. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
 20. Lamberts M., Olesen J.B., Ruwald M.H., Hansen C.M., Karasoy D., Kristensen S.L. et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126(10):1185–1193. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114967.
 21. D'Ascenzo F., Taha S., Moretti C., Omedè P., Grossomarra W., Persson J. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials and adjusted observational results of use of clopidogrel, aspirin, and

- oral anticoagulants in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2015;115(9):1185–1193. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.02.003.
22. Bavishi C., Koulova A., Bangalore S., Savant A., Chatterjee S., Ather S. et al. Evaluation of the efficacy and safety of dual antiplatelet therapy with or without warfarin in patients with a clinical indication for DAPT and chronic anticoagulation: a meta-analysis of observational studies. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;88(1):E12–E22. doi: 10.1002/ccd.26234.
 23. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
 24. Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W., Kelder J.C., de Smet B.J.G., Herrman J-P. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;381(9872):1107–1115. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
 25. Chhatriwalla A.K., Amin A.P., Kennedy K.F., House J.A., Cohen D.J., Rao S.V. et al. Association between bleeding events and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2013;309(10):1022–1029. doi: 10.1001/jama.2013.1556.
 26. Rubboli A., Schlitt A., Kiviniemi T., Biancari F., Karjalainen P.P., Valencia J. et al. One-year outcome of patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting: an analysis of the AFCAS registry. *Clin Cardiol.* 2014;37(6):357–364. doi: 10.1002/clc.22254.
 27. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016;375(25):2423–2434. doi: 10.1056/NEJMoa1611594.
 28. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1513–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
 29. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., Vora A.N., Massaro T., Mehran R. et al. AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380(16):1509–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083.
 30. Golwala H.B., Cannon C.P., Steg P.G., Doros G., Qamar A., Ellis S.G. et al. Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J.* 2018;39(19):1726–1735. doi: 10.1093/eurheartj/ehy162.

Информация об авторе:

Перепеч Никита Борисович, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического и образовательного центра «Кардиология»; Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: nikita_perepetch@mail.ru

Information about the author:

Nikita B. Perepetch, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Clinical and Educational Centre “Cardiology”; St Petersburg University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; e-mail: nikita_perepetch@mail.ru